·综述与专论·

慢性疲劳综合征相关焦虑及抑郁的研究进展

刘欣怡，刘占东*

【摘要】 疾病与疲劳的关系持续受到广泛关注，且疲劳正成为重要的公共卫生问题，2019年5月世界卫生组织将“过劳”列入《国际疾病分类》中，并于2022年在全球生效。慢性疲劳综合征（CFS）则是更早提出的疾病概念，到目前为止，该病的病因和发病机制尚不清楚，也缺乏特异性的治疗方法。主要原因除了该病涉及多个系统外，其症状表现还通常与焦虑、抑郁难以区分，这也明显的增加了该病诊疗及研究的复杂性。本文结合现有的研究文献，初步探讨了慢性疲劳综合征与焦虑、抑郁相关的特点，从生物学指标研究现状、影像学异常和治疗等方面，进一步探讨了慢性疲劳综合征的指标变化特征与焦虑、抑郁的异同点，旨在对慢性疲劳综合征诊断及分型提供新的思路，并为开展该病的临床和基础研究提供建议。

【关键词】 疲劳综合征，慢性；焦虑；抑郁；神经内分泌系统；免疫；炎症；氧化性应激；脑功能；综述

【中图分类号】 R 746.9 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0218

【引用本文】 刘欣怡，刘占东.慢性疲劳综合征相关焦虑及抑郁的研究进展［J］.中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

LIU X Y，LIU Z D. Research progress of anxiety and depression related to chronic fatigue syndrome［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Research Progress of Anxiety and Depression Related to Chronic Fatigue Syndrome *LIU Xinyi*，*LIU Zhandong**
Department of Neurology，*Beijing Friendship Hospital*，*Capital Medical University*，*Beijing 100050*，*China*
**Corresponding author*：*LIU Zhandong*，*Chief physician*；*E-mail*：*zhandongliu@ccmu.edu.cn*

【Abstract】 The relationship between fatigue and diseases continues to receive widespread attention and fatigue is becoming an important public health issue. The World Health Organization added overexertion to the International Classification of Diseases in May，2019，which had took effect globally in 2022. The concept of chronic fatigue syndrome （CFS） was proposed earlier，while its etiology and pathogenesis still remain unclear till now，resulting in lacking of specific therapies，which may be due to the involvement of multiple systems and the difficulties in distinguishing CFS symptoms from anxiety/depression，the complexity of the diagnosis and treatment of the disease and researches on it are also increased. This review initially investigates the characteristics of CFS associated with anxiety/depression，further explores the similarities and differences in indicator change characteristics between CFS and anxiety/depression in terms of the current research status on biological indicators，imaging abnormalities and treatment，in order to provide new ideas for the diagnosis and typing of CFS，and provide suggestions for conducting clinical and basic researches on the disease.

【Key words】 Fatigue syndrome，chronic；Anxiety；Depression；Neuroendocrine system；Immunity；Inflammation；Oxidative stress；Brain function；Review

慢性疲劳综合征（chronic fatigue syndrome，CFS）又称肌痛性脑脊髓炎（MS），是指一种以持续或反复发作的疲劳为主要特征的疾病，除疲劳外，其特征还包括疼痛、睡眠障碍、焦虑、抑郁等，其机制可能与免疫、神经内分泌和能量代谢相关。另据遗传学研究，CFS可能受微小RNA、DNA甲基化、蛋白质磷酸化以及组蛋白修饰等表观遗传修饰的影响[1]。根据研究报道，近年来CFS发病率呈快速上升趋势，且CFS具难治愈性及高致残性，严重损害患者的生活质量，目前CFS已成为危害社会公共健康的重大问题。CFS在不同国家、不同性别、不同职业、不同年龄的发病率差异较大[2]。笔者认为，其主要原因与该病现有诊断标准仍然以临床症状为主，缺乏公认的客观生物标志物有关。

目前普遍认为各种应激是导致CFS发生、发展的主要因素，而薛启蓂等[3]认为CFS属苏联学者提出的慢性应激所致的皮质间脑综合征范畴。虽然国内这方面总体研究不多[4]，但主流观点支持社会应激和该病密

基金项目：首都卫生发展科研专项（2018-1-2121）；国家重点研发计划科技冬奥专项（2019YFF0301700）
100050 北京市，首都医科大学附属北京友谊医院医保神经内科
*通信作者：刘占东，主任医师；
E-mail：zhandongliu@ccmu.edu.cn
本文数字出版日期：2023-06-29

切相关。本世纪以来，大量文献提出 CFS 患者发病前常伴不良生活事件的发生，包括失业、离婚、意外事故等，或长时间处于一种压抑或紧张的状态[2]。2004 年美国一项研究表明，“911”事件前后美国 CFS 的发病率由 0.96% 增至 2.51%。CHI 等[5]采用束缚、噪音、拥挤等方法来模拟逼仄、嘈杂的生活空间，建立大鼠 CFS 模型，发现大鼠体内与疲劳相关的血液生化指标变化趋势与人体相关指标变化趋势一致，但目前各种模型仍无法完全模仿 CFS 患者多重发病机制[6]。此外，精神心理因素也被认为是促发和影响 CFS 的重要原因，而 CFS 也可以导致不同程度的社会心理缺陷和认知障碍[4]，CFS 与焦虑、抑郁的相关性问题亟待解决，因此本文拟从 CFS 与焦虑、抑郁相关研究的现状、生物学变化、影像学特点及治疗等方面，重点探讨 CFS 与焦虑、抑郁症状的关系。

1　文献检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网（CNKI）等数据库，检索时间设定为建库至 2023 年 2 月，中文检索词包括“慢性疲劳综合征”“抑郁”“焦虑”“神经内分泌系统”“免疫”“炎症”“神经影像”“氧化性应激”“脑功能”，英文检索词包括“chronic fatigue syndrome”“anxiety”“depression”“neuroendocrine system”“immunity”“inflammation”“endocrinology”“imaging”“oxidative stress”“brain function”。纳入标准：文献内容涉及慢性疲劳综合征与焦虑、抑郁相关的特点，生物学指标研究现状、影像学异常和治疗。排除标准：与本文主题无关联、质量差、无法获得全文的文献。最终纳入文献 61 篇。

2　CFS 与焦虑、抑郁相关研究的现状

CELLA 等[7]研究发现，近半数 CFS 患者合并至少 1 种情绪障碍，这部分患者在随访中也表现出难治愈性及高致残性。陈若宏等[8]研究发现，CFS 患者的疲劳维度不仅存在于躯体方面，还存在于精神方面，主要表现为焦虑、抑郁、易激惹及情绪不稳等。然而，COCKSHELL 等[9]研究结果显示，CFS 患者表现出来的疲劳似乎与抑郁情绪并不相关。在探究 CFS 与心理健康模型相关性研究中，发现 CFS 患者在某些维度存在着明显的缺陷，这可能直接导致了其伴随的情绪障碍症状的出现[10]。此外，随着对 CFS 研究的不断深入，也引发了人们对 CFS 与焦虑、抑郁共病的假设，如 WRIGHT 等[11]认为，非适应性完美主义和 CFS 患者的抑郁症状明确相关，但与焦虑尚未发现明确的相关；SÁEZ-FRANCÀS 等[12]认为抑郁症状和多动症可以预测 CFS 患者的疲劳程度；DANIELS 等[13]发现焦虑障碍能加重 CFS 患者的疲劳，致使患者日常无法正常生活和工作。且 WRIGHT 等[11]研究还发现，尽管抑郁症状在 CFS 患者中占很大一部分比例，但 CFS 与这些症状的关系尚不明确，对该领域的探索可以进一步明确 CFS 的定义及后续诊疗。

目前 CFS 的流行病学特点为青中年女性发病率较高[14-15]，且其通常伴随明显的焦虑、抑郁情绪[16]，这与抑郁症的流行病学特点也类似。而在儿童及青少年 CFS 患者伴焦虑、抑郁的研究中，探讨家庭功能的作用的较多。BOULD 等[17]发现患有 CFS 的儿童或青少年中，合并抑郁症且存在失能和焦虑的比例比无抑郁症的患者高，提示这些患者症状更复杂，程度更重。LOADES 等[18]则发现，CFS 患儿父母（尤其是父亲）的情绪低落会导致患儿家庭功能差。该团队还发现青少年中 CFS 与焦虑、抑郁共病的占比至少为 30%，并发现不同调查问卷及量表所测出的共病率差异较大，且青少年 CFS 患者中重度抑郁焦虑伴发自杀倾向的比例较成年人更高，所以在青少年 CFS 患者中常规进行焦虑、抑郁评估非常重要[19]。以上说明，CFS 和焦虑、抑郁症状严重程度之间应该存在着密切的关系，其相关性值得进一步深入研究。

3　CFS 和焦虑、抑郁存在的生物学变化

3.1　氧化应激和代谢相关　CFS 患者可能存在脑内氧化应激相关代谢变化。KENNEDY 等[20]发现 CFS 患者血浆氧化应激标志物（F2 异丙烷）与健康人相比显著升高，且其变化趋势与症状的变化之间具有一定的相关性；SHUNGU 等[21]还发现在 CFS 患者中，脑脊液的乳酸水平显著升高，这提示 CFS 患者体内氧化应激和能量代谢存在异常。因该指标在重度抑郁症患者中也呈相同的升高趋势，因此该指标提示共病而无法作为区分两种疾病的生物标志物。而与广泛性焦虑障碍的患者相比，CFS 患者该指标增高更为显著，具有一定的区分价值[21]。此外，在 CFS 患者的血液指标中，可见到色氨酸浓度显著升高，这提示 CFS 患者体内氨基酸代谢存在异常。从动物实验中还发现，慢性应激状态可导致脑内谷氨酸逐渐累积进而引发部分神经元凋亡，进而引发情感、认知和某些下丘脑-内分泌功能的障碍。这些证据提示 CFS 应该不是一种单纯“心理或精神层面”的疾病，其发生和演变具有代谢异常的生物学基础，而疲劳和焦虑、抑郁可能是脑部代谢异常所伴发的相关症状表现。

3.2　免疫、炎症和内分泌相关　ATTREE 等[22]指出，尽管 CFS 的病理生理机制尚不清楚，但是明确存在免疫系统的异常，疲劳和抑郁可能是 CFS 的神经生物学改变的效应或结果。LORUSSO 等[23]指出促炎因子、淋巴亚群过度激活，辅助 T 细胞 1（Th1）驱动的免疫反应减弱或许是 CFS 相关的内在免疫异常。GROVEN 等[24]通过研究发现，与健康对照相比，CFS 患者血浆肿瘤坏死因子 α（TNF-α）水平有增高的趋势，白介素 10（IL-10）水平升高与躯体症状严重程度之间具有

相关性，其余被测试的细胞因子还包括 Th2 和 Th1 等。因此，通过研究血浆或脑脊液中细胞因子的种类或者数量等变化，可以进一步明确 CFS 的潜在致病机制和寻找有效治疗方法。CFS 患者具有轻度皮质醇低下及皮质醇昼夜变化减弱的特点[25]，TORRES-HARDING 等[26]也证实了疲劳患者通常伴有唾液中皮质醇的减少，且 24 h 内唾液皮质醇与预期变化模式的差异和疲劳增加的程度显著相关。HERANE-VIVESA 等[27]在之后的实验里进一步发现抑郁症患者与 CFS 患者具有相似性，其发现两种疾病患者均存在唾液中皮质醇减少，但头发中皮质醇累积水平却是正常的这一现象，这提示抑郁症部分亚型和 CFS 的共病研究可能会更具意义。许多研究发现，在 CFS 患者和焦虑、抑郁患者中，均存在下丘脑－垂体－肾上腺轴（HPA 轴）活动度下调的现象，这一现象或与某些细胞因子(如IL-1、IL-6)的改变相关，但整体机制尚不明确[28-31]。

3.3 生物病原学相关 细菌、病毒和真核生物等通过与宿主相关作用，影响着疾病的发生发展[32]。最初 CFS 的发现就认为和 EB 病毒感染相关，后来发现人类疱疹病毒6型(HHV6)、巨细胞病毒等感染均会诱发[33]。我国学者在这方面也有报道，何俊彦等[34]发现 CFS 人群中感染活动性的人类疱疹病毒（human herpes virus，HHV）和 EB 病毒的概率较高。个别 CFS 患者还存在细小病毒感染的现象[35]。CFS 患者常见的症状中还包括肠道功能紊乱，因此肠道菌群失调可能与 CFS 患者的发病和症状持续性相关，GILOTEAUX 等[36]通过高通量测序技术发现，CFS 患者标本中的细菌多样性（特别是厚壁菌门成员的相对丰度和多样性）显著降低。而近年来，针对焦虑、抑郁患者肠道菌群的研究同样发现了这些患者群体的肠道菌群存在某些菌群丰度降低的现象[37]。此外，相关研究表明，焦虑、抑郁和病原微生物感染可能存在相互促进的过程，二者因果关系同样值得深入探讨。而伴发焦虑、抑郁症状的 CFS 与生物病原学之间的关系和相关机制则需要进一步分层研究。

4 CFS 和焦虑、抑郁患者影像学及脑电生理特点

4.1 影像特点 虽然 CFS 目前被大多数人认为属于神经系统疾病，但其复杂的特征与许多其他系统疾病存在交叉，如肠易激惹综合征，过度换气综合征，风湿性多肌痛等[38]。只有弄清 CFS 脑功能异常的机制，才能很好回答上述重叠问题。而焦虑、抑郁目前也已经公认存在脑功能的异常，这方面主要的进步是随着神经影像技术的发展完成的[39-40]。

当前，随着影像学技术的发展，可以通过功能性磁共振成像（functional magnetic resonance imaging，fMRI）、单电子发射计算机断层成像术（single photon-emission computed tomography，SPECT）、正电子发射断层成像（positron emission tomography，PET）等影像学检查对 CFS 患者脑部活动进行功能性分析[41]。陈媛媛等[42，43]，应用 MRS（磁共振波谱 MR spectro）分析，发现 CFS 患者枕叶皮层胆碱 / 肌酸比值明显高于健康人。冯楚文等归纳出 CFS 患者具有独特的脑形态学、脑血流（CBV，cerebral blood flow，CBV）、脑功能连接及脑代谢的 MRI 特征[44]。较多的影像学研究已经证实了 CFS 患者具有皮层脑血流减低、灰质白质信号异常等特点。Leighton R 研究得出 CFS 患者具有前额叶髓鞘形成增多、中脑白质体积的减少及神经炎症的特征[45]，然而，在抑郁症患者也同样发现了白质体积减少这一特征。PURI 等通过体素形态学分析（voxel-based morphometry，VBM）和脑表面分析技术发现 CFS 患者枕叶、右侧角回和左侧海马旁回后分支灰质体积（grey mater volumes，GMV）减小[46]。而贾艳滨等[47]报道抑郁症患者也具有相同部位灰质体积的减少。

以上 CFS 和焦虑、抑郁在功能性神经影像的特点说明二者之间存在着异同之处，这些特点与疾病症状和机制之间的关系需要我们深入研究和思考。近年来，很多学者利用多模态 MRI 技术来分析症状与脑功能变化的相关性，且其还可对药物、认知、物理等治疗手段的效果进行系统评估。鉴于神经影像技术的便捷、无创、易接受和标准化的特点，其们有可能成为功能性神经疾病研究、临床诊断和治疗效果评估的主要手段，而 CFS 患者伴焦虑、抑郁症状的相关研究应将这些指标作为内容评估的关键指标。

4.2 脑电生理特点 与神经影像技术相比，神经电生理特别是脑电图技术，具有明显的时间分辨率高的优势。脑电图（electroencephalograph，EEG）是记录脑神经细胞电生理活动的一项重要检查手段。从 EEG 节律来看，CFS 患者存在额边缘区 δ、θ 和 α 幅值降低，脑电活动发生改变可能是 CFS 的一个显著特征[48-49]。事件相关电位（event－related potential，ERP）是多种外部感官刺激（如光、声、电、力等）或工作记忆任务等事件诱发大脑皮层神经元电活动所产生的特殊脑电形式，反映大脑认知过程中皮质神经电生理的变化。抑郁患者相对于正常人[50-51]对负性刺激会产生异常的 P1、N2、P3 及慢波等脑电成分。而 CFS 患者同样也存在 N1、N2、P2、P3 变化，刘正康[52]发现，与健康受试者相比，CFS 抑郁患者在国际情绪图片的视觉刺激任务下，表现出更高的 N2 波幅和更延长的 P3 潜伏期，CFS 患者对情绪图片的认知加工以及对负性图片的感知、注意、自动主动加工及深度加工活动过度增强，推测可能与 CFS 长期处于负性情绪状态有关。

5 CFS 和焦虑、抑郁的治疗

非药物疗法中，目前认为 CFS 有效的治疗方法主

要有 2 种：认知行为治疗（cognitive behavioral therapy，CBT）和分级运动治疗[53-54]。有人还提出了顺势疗法及多种维生素疗法[55-56]。不过在临床中更便捷且在短期内能出现明显效果的仍然是药物疗法[57]。目前 CFS 患者常用的抗病毒药物、激素以及免疫调节剂等在临床评估中的有效性尚待考证，甚至某些患者在使用后出现症状加重的现象。而抗抑郁药物对大多数患者治疗效果较好，至少可以明显改善症状。

笔者认为疗效差异的主要原因同样是诊断标准因素所致，导致研究对象纳入时存在明显的异质性。如能找到客观诊断指标作为研究对象纳入标准，或将 CFS 伴或不伴焦虑、抑郁症状分开进行研究，则有希望使治疗效果的差异性明显减小。也可以尝试通过量表或者其他检查方法确定 CFS 与焦虑、抑郁的共病关系，进一步明确抗焦虑、抑郁药物在改善疲劳方面的作用效果。DANIELS 等[58]在 2019 年的研究中指出，在 CFS 中常规探讨焦虑、抑郁共病十分重要，因为 CFS 患者的抑郁焦虑状态与 CBT 不良治疗结果明确相关。因此，只有明确了 CFS 和焦虑、抑郁的相关性的内在机制，才能在治疗方法的选择上更有针对性，最终使更多 CFS 患者受益。

6 小结

随着社会压力的增加，以及环境、传染病等因素的影响，CFS 在我国的发病率明显升高[59]，其症状持续存在、无法得到缓解的特点严重影响了患者的日常生活及工作，CFS 的病理生理学机制尚未明确，还缺乏确切的实验室检查指标。虽然目前国内外在这方面进行着大量有意义的探索[60-61]，未来仍然需要通过更多的创新性客观指标研究用于 CFS 诊断及预后评估，才能提高 CFS 的诊断和治疗水平。由于 CFS 的异质性特点以及与焦虑、抑郁等症状的广泛重叠现象突出。进一步研究重点应通过功能神经影像学、遗传学、和炎症免疫学等先进技术，结合 CFS 的症状特点、严重程度及波动规律等、对该疾病开展更加深入的分层研究，以期能够明确疲劳、焦虑和抑郁等症状与脑功能变化之间的因果关系。这对于确定 CFS 的发病机制，增加医生群体对于该病的统一性认知，探索可靠有效的治疗方法等方面均具有重要的现实意义。

作者贡献：刘欣怡负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；刘占东负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 杨蕾，康巧，袁宏洁，等 . 慢性疲劳综合征的表观遗传机制研究进展［J］. 医学综述，2022，28（14）：2877-2883. DOI：10.3969/j.issn.1006-2084.2022.14.030.

[2] 王太武 . 慢性疲劳综合征流行病学调查及人体微生物菌群多样性分析［D］. 重庆：中国人民解放军陆军军医大学，2018.

[3] 薛启蓂，刘占东 . 长期应激状态所致皮质 - 间脑综合征［J］. 临床心身疾病杂志，2015，21（1）：110-113. DOI：10.3969/j.issn.1672-187X.2015.01.038-0110-04.

[4] 赵彩霞 . 慢性疲劳综合征的研究现状［J］. 菏泽学院学报，2018，40（5）：60-64. DOI：10.16393/j.cnki.37-1436/z.2018.05.014.

[5] CHI A P，ZHANG Y，KANG Y J，et al. Metabolic mechanism of a polysaccharide from Schisandra chinensis to relieve chronic fatigue syndrome［J］. Int J Biol Macromol，2016，93（Pt A）：322-332. DOI：10.1016/j.ijbiomac.2016.08.042.

[6] 林基伟，汪栋材，吴海滨，等 . 慢性疲劳综合征动物模型研究概况［J］. 新中医，2019，51（3）：19-22. DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.006.

[7] CELLA M，WHITE P D，SHARPE M，et al. Cognitions，behaviours and co-morbid psychiatric diagnoses in patients with chronic fatigue syndrome［J］. Psychol Med，2013，43（2）：375-380. DOI：10.1017/S0033291712000979.

[8] 陈若宏，张振贤，王拯 . 慢性疲劳综合征认知功能损伤临床特征研究［J］. 辽宁中医杂志，2019，46（6）：1222-1227. DOI：10.13192/j.issn.1000-1719.2019.06.033.

[9] COCKSHELL S J，MATHIAS J L. Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status，symptomatology，and everyday functioning［J］. Neuropsychology，2013，27（2）：230-242. DOI：10.1037/a0032084.

[10] JACKSON H，MACLEOD A K. Well-being in chronic fatigue syndrome：relationship to symptoms and psychological distress［J］. Clin Psychol Psychother，2017，24（4）：859-869. DOI：10.1002/cpp.2051.

[11] WRIGHT A，FISHER P L，BAKER N，et al. Perfectionism，depression and anxiety in chronic fatigue syndrome：a systematic review［J］. J Psychosom Res，2021，140：110322. DOI：10.1016/j.jpsychores.2020.110322.

[12] SÁEZ-FRANCÀS N，ALEGRE J，CALVO N，et al. Attention-deficit hyperactivity disorder in chronic fatigue syndrome patients［J］. Psychiatry Res，2012，200（2/3）：748-753. DOI：10.1016/j.psychres.2012.04.041.

[13] DANIELS J，PARKER H，SALKOVSKIS P M. Prevalence and treatment of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis and co-morbid severe health anxiety［J］. Int J Clin Health Psychol，2020，20（1）：10-19. DOI：10.1016/j.ijchp.2019.11.003.

[14] 伍侨，高静，柏丁兮，等 . 中国人群慢性疲劳综合征患病率的 Meta 分析［J］. 右江医学，2020，48（10）：727-735. DOI：10.3969/j.issn.1003-1383.2020.10.002.

[15] FARO M，SÀEZ-FRANCÁS N，CASTRO-MARRERO J，et al. Gender differences in chronic fatigue syndrome［J］. Reumatol Clin，2016，12（2）：72-77. DOI：10.1016/j.reuma.2015.05.007.

[16] SALK R H，HYDE J S，ABRAMSON L Y. Gender differences in depression in representative national samples：Meta-analyses of diagnoses and symptoms［J］. Psychol Bull，2017，143（8）：783-822. DOI：10.1037/bul0000102.

[17] BOULD H，COLLIN S M，LEWIS G，et al. Depression in paediatric chronic fatigue syndrome［J］. Arch Dis Child，2013，

98（6）：425-428. DOI：10.1136/archdischild-2012-303396.
[18] LOADES M E，RIMES K A，ALI S，et al. Does fatigue and distress in a clinical cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome correlate with fatigue and distress in their parents?［J］. Child Care Health Dev，2019，45（1）：129-137. DOI：10.1111/cch.12626.
[19] LOADES M E，READ R，SMITH L，et al. How common are depression and anxiety in adolescents with chronic fatigue syndrome（CFS） and how should we screen for these mental health co-morbidities? A clinical cohort study［J］. Eur Child Adolesc Psychiatry，2021，30（11）：1733-1743. DOI：10.1007/s00787-020-01646-w.
[20] KENNEDY G，SPENCE V A，MCLAREN M，et al. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms［J］. Free Radic Biol Med，2005，39（5）：584-589. DOI：10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.020.
[21] SHUNGU D C，WEIDUSCHAT N，MURROUGH J W，et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology［J］. NMR Biomed，2012，25（9）：1073-1087. DOI：10.1002/nbm.2772.
[22] ATTREE E A，ARROLL M A，DANCEY C P，et al. Psychosocial factors involved in memory and cognitive failures in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome［J］. Psychol Res Behav Manag，2014，7：67-76. DOI：10.2147/PRBM.S50645.
[23] LORUSSO L，RICEVUTI G. Special issue "chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis：diagnosis and treatment"［J］. J Clin Med，2022，11（15）：4563. DOI：10.3390/jcm11154563.
[24] GROVEN N，FORS E A，IVERSEN V C，et al. Association between cytokines and psychiatric symptoms in chronic fatigue syndrome and healthy controls［J］. Nord J Psychiatry，2018，72（8）：556-560. DOI：10.1080/08039488.2018.1493747.
[25] PAPADOPOULOS A S，CLEARE A J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome［J］. Nat Rev Endocrinol，2011，8（1）：22-32. DOI：10.1038/nrendo.2011.153.
[26] TORRES-HARDING S，SORENSON M，JASON L，et al. The associations between basal salivary cortisol and illness symptomatology in chronic fatigue syndrome［J］. J Appl Biobehav Res，2008，13：157-180. DOI：10.1111/j.1751-9861.2008.00033.x.
[27] HERANE-VIVES A，PAPADOPOULOS A，ANGEL V D，et al. Cortisol levels in chronic fatigue syndrome and atypical depression measured using hair and saliva specimens［J］. J Affect Disord，2020，267：307-314. DOI：10.1016/j.jad.2020.01.146.
[28] 陆青云，陶芳标，侯方丽．青少年 HPA 轴活动与焦虑症状的相关关系［EB/OL］．（2014-03-04）［2023-02-01］. http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/201403-62.
[29] 王杨．慢性疲劳综合征患者 HPA 轴及 5-HT 系统的神经内分泌机制及中西医治疗进展［J］．中国中医药现代远程教育，2016，14（19）：143-146. DOI：10.3969/j.issn.1672-2779.2016.19.062.
[30] KLIMAS N G，BRODERICK G，FLETCHER M A. Biomarkers for chronic fatigue［J］. Brain Behav Immun，2012，26（8）：1202-1210. DOI：10.1016/j.bbi.2012.06.006.
[31] ELENKOV I J，WILDER R L，CHROUSOS G P，et al. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems：the brain and the immune system［J］. Pharmacol Rev，2000，52（4）：595-638.
[32] CLEMENTE J C，URSELL L K，PARFREY L W，et al. The impact of the gut microbiota on human health：an integrative view［J］. Cell，2012，148（6）：1258-1270. DOI：10.1016/j.cell.2012.01.035.
[33] FAGUNDES C P，GLASER R，ALFANO C M，et al. Fatigue and herpesvirus latency in women newly diagnosed with breast cancer［J］. Brain Behav Immun，2012，26（3）：394-400. DOI：10.1016/j.bbi.2011.09.014.
[34] 何俊彦，涂小雨，陈泉，等．慢性疲劳综合征诊断标志物的研究进展［J］．医学综述，2022，28（3）：569-573. DOI：10.3969/j.issn.1006-2084.2022.03.029.
[35] 李军．细小病毒 B19 引起的慢性疲劳综合征［J］．传染病信息，1997，10（3）：92.
[36] GILOTEAUX L，GOODRICH J K，WALTERS W A，et al. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome［J］. Microbiome，2016，4（1）：30. DOI：10.1186/s40168-016-0171-4.
[37] FOSTER J A，MCVEY NEUFELD K A. Gut-brain axis：how the microbiome influences anxiety and depression［J］. Trends Neurosci，2013，36（5）：305-312. DOI：10.1016/j.tins.2013.01.005.
[38] TEODORO T，EDWARDS M J，ISAACS J D. A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders，fibromyalgia and chronic fatigue syndrome：systematic review［J］. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2018，89（12）：1308-1319. DOI：10.1136/jnnp-2017-317823.
[39] 李泽燕，郭立伟，梅玉倩，等．多模态 MRI 技术和数值模拟技术用于脑血流灌注研究进展［J］．中国医学影像技术，2021，37（8）：1259-1262. DOI：10.13929/j.issn.1003-3289.2021.08.036.
[40] KLUMPP H，SHANKMAN S A. Using event-related potentials and startle to evaluate time course in anxiety and depression［J］. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging，2018，3（1）：10-18. DOI：10.1016/j.bpsc.2017.09.004.
[41] 谢芳芳，姚斐，许家佗．慢性疲劳综合征影像学检测研究进展［J］．中华中医药学刊，2023，41（1）：112-118. DOI：10.13193/j.issn.1673-7717.2023.01.026.
[42] 陈媛媛，赵彦萍，方继良，等．建立 BOLD 及 MRS 多模态 fMRI 针刺脑效应试验方案及其可行性研究［J］．中国医学影像技术，2018，34（1）：20-24. DOI：10.13929/j.1003-3289.201704054.
[43] PURI B K，COUNSELL S J，ZAMAN R，et al. Relative increase in choline in the occipital cortex in chronic fatigue syndrome［J］. Acta Psychiatr Scand，2002，106（3）：224-226. DOI：10.1034/j.1600-0447.2002.01300.x.
[44] 冯楚文，屈媛媛，孙忠人，等．MRI 研究慢性疲劳综合征脑结构及功能进展［J］．中国医学影像技术，2022，38（5）：775-778. DOI：10.13929/j.issn.1003-3289.2022.05.032.

[45] BARNDEN L R，CROUCH B，KWIATEK R，et al. Evidence in chronic fatigue syndrome for severity-dependent upregulation of prefrontal myelination that is independent of anxiety and depression [J]. NMR Biomed，2015，28（3）：404-413. DOI：10.1002/nbm.3261.

[46] PURI B K，JAKEMAN P M，AGOUR M，et al. Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis（chronic fatigue syndrome）：a voxel-based morphometry 3 T MRI study [J]. Br J Radiol，2012，85（1015）：e270-e273. DOI：10.1259/bjr/93889091.

[47] 贾艳滨，谌建，刘滔，等. 重性抑郁障碍患者工作记忆及其脑影像学研究进展[J]. 临床精神医学杂志，2016，26（1）：55-57.

[48] PARK H Y，JEON H J，BANG Y R，et al. Multidimensional comparison of cancer-related fatigue and chronic fatigue syndrome：the role of psychophysiological markers [J]. Psychiatry Investig，2019，16（1）：71-79. DOI：10.30773/pi.2018.10.26.

[49] JASON L A，ZINN M L，ZINN M A. Myalgic encephalomyelitis：symptoms and biomarkers[J]. Curr Neuropharmacol，2015，13(5)：701-734. DOI：10.2174/1570159x13666150928105725.

[50] DAI Q，FENG Z Z. More excited for negative facial expressions in depression：evidence from an event-related potential study [J]. Clin Neurophysiol，2012，123（11）：2172-2179. DOI：10.1016/j.clinph.2012.04.018.

[51] DAI Q，FENG Z Z，KOSTER E H W. Deficient distracter inhibition and enhanced facilitation for emotional stimuli in depression：an ERP study [J]. Int J Psychophysiol，2011，79（2）：249-258. DOI：10.1016/j.ijpsycho.2010.10.016.

[52] 刘正康. 针刺对慢性疲劳综合征情绪认知影响的事件相关电位研究[D]. 成都：成都中医药大学，2020.

[53] EDMONDS M，MCGUIRE H，PRICE J. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev，2004（3）：CD003200. DOI：10.1002/14651858.CD003200.pub2.

[54] DANNAWAY J，NEW C C，NEW C H，et al. Exercise therapy is a beneficial intervention for chronic fatigue syndrome（PEDro synthesis）[J]. Br J Sports Med，2018，52（8）：542-543. DOI：10.1136/bjsports-2017-098407.

[55] YANCEY J R，THOMAS S M. Chronic fatigue syndrome：diagnosis and treatment [J]. Am Fam Physician，2012，86（8）：741-746.

[56] BJØRKLUND G，DADAR M，PEN J J，et al. Chronic fatigue syndrome（CFS）：suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach [J]. Biomedecine Pharmacother，2019，109：1000-1007. DOI：10.1016/j.biopha.2018.10.076.

[57] TOOGOOD P L，CLAUW D J，PHADKE S，et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome（ME/CFS）：where will the drugs come from? [J]. Pharmacol Res，2021，165：105465. DOI：10.1016/j.phrs.2021.105465.

[58] DANIELS J，BRIGDEN A，KACOROVA A. Anxiety and depression in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis（CFS/ME）：examining the incidence of health anxiety in CFS/ME [J]. Psychol Psychother，2017，90（3）：502-509. DOI：10.1111/papt.12118.

[59] HAIDER S，JANOWSKI A J，LESNAK J B，et al. A comparison of pain，fatigue，and function between post-COVID-19 condition，fibromyalgia，and chronic fatigue syndrome：a survey study [J]. Pain，2023，164（2）：385-401. DOI：10.1097/j.pain.0000000000002711.

[60] 许岩丽，刘志军. 人唾液中疲劳相关生物标志物筛选与评价研究[M]. 北京：中国协和医科大学出版社，2022：37-49.

[61] FLUGE Ø，TRONSTAD K J，MELLA O. Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome（ME/CFS）[J]. J Clin Invest，2021，131（14）：e150377. DOI：10.1172/JCI150377.

（收稿日期：2023-03-26；修回日期：2023-06-18）

（本文编辑：毛亚敏）